

18 BUNDESREPUBL
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 101 18 146 A 1

51 Int. Cl. 7:
A 61 M 16/00

21 Aktenzeichen: 101 18 146.9
22 Anmeldetag: 11. 4. 2001
43 Offenlegungstag: 17. 10. 2002

DE 101 18 146 A 1

71 Anmelder:
Kandler, Michael, Dr. med., 90562 Heroldsberg, DE
74 Vertreter:
Weickmann & Weickmann, 81679 München

72 Erfinder:
gleich Anmelder
56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:
DE 43 00 880 C2
DE 36 36 669 C2
DE 693 29 775 T2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 Vorrichtung zur künstlichen Beatmung
57 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur künstlichen Beatmung eines Patienten durch Zufuhr eines Perfluorkohlenstoffs, wobei die Vorrichtung einen Aerosolgenerator aufweist, mit Hilfe dessen ein Aerosol des Perfluorkohlenstoffs gebildet wird.

DE 101 18 146 A 1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur künstlichen Beatmung eines Patienten durch Zufuhr eines Perfluorkohlenstoffs, wobei die Vorrichtung einen Aerosolgenerator aufweist, mit Hilfe dessen ein Aerosol des Perfluorkohlenstoffs gebildet wird.

[0002] Die künstliche Beatmung ist ein in der Medizin erfolgreich eingesetztes Mittel, um Patienten mit Atemnot, Lungenerkrankungen oder Lungenversagen zu behandeln. Eine Ursache für das Atemnotsyndrom ((acute) respiratory distress syndrome, (A)RDS), auch bekannt als Hyalin-Membranerkrankung, das besonders bei frühgeborenen Säuglingen häufig auftritt, ist der Mangel an natürlichem Lungen-Surfactant. Bei Erwachsenen kann dieses Syndrom nach Schädigung der Lunge z. B. durch ein schockinduzierendes Trauma, Verbrennung oder Infektion auftreten. Das endogene Surfactant hat die lebenswichtige Funktion, die Oberflächenspannung des natürlichen Flüssigkeitsfilms auf den Alveolen zu reduzieren. Die Folge eines Surfactantmangels ist eine Erhöhung der Oberflächenspannung und ein Kollabieren der Alveolen (Atelektase) und häufig der gesamten Lunge. Dadurch kann das kollabierte Lungenareal nicht ventiliert werden und kann am Gasaustausch nicht teilnehmen. Zur Wiedereröffnung der kollabierten Teile muß bei jedem Atemzug derselbe Arbeitsaufwand geleistet werden wie beim ersten Füllen der Lunge mit Luft. Die Atemarbeit des spontan atmenden Patienten wird dadurch massiv erhöht. Die folgende Belastung des Körpers führt zu seiner Erschöpfung, die Beanspruchung der Lunge zu einer Intensivierung der krankhaften Zustände. Durch unzureichende Versorgung des Körpers mit Sauerstoff und toxische Anreicherung von Kohlendioxid im Körper führt dies, insbesondere bei Neugeborenen, zu einer Mortalitätsrate von bis zu über 30%.

[0003] Solche Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter werden mit Hilfe künstlicher Beatmung behandelt. Die Ventilationsmaßnahmen können in unterschiedlichen Formen zur Anwendung kommen (z. B. continuous positive air pressure, CPAP; intermittent mandatory ventilation, IMV). Durch die künstliche Ausdehnung der Lunge mit dem unter Druck stehenden Beatmungsgas (z. B. einem Sauerstoff-Luft-Gemisch) wird die durch die Erkrankung steif gewordene Lunge (niedrige Compliance) beatmet. Durch die Druck- und Volumenänderungen im Zyklus der Ein- und Ausatmung wirken erhebliche Scherkräfte auf die Wandungen der Atemwege und Alveolen ein. Diese Scherkräfte sind umso höher, je steifer die Lunge ist, denn umso mehr Beatmungsdruck muß aufgewendet werden, um die Lunge zu entfalten. Die Dehnungseffekte des beschriebenen Vorgangs führen zu einer weiteren Intensivierung der Erkrankung in Form einer Zunahme des Lungenschadens.

[0004] Bei Früh- und Neugeborenen, die im Rahmen des RDS einen Surfactantmangel haben, kann Surfactant als Medikament durch den Endotrachealtubus (Beatmungsschlauch, der in die Luftröhre eingeführt ist), instilliert werden. Bei Kindern, die zusätzlich zum bestehenden Surfactantmangel eine strukturelle Lungenunreife aufweisen, oder bei Patienten jeden Alters, die durch Schock und/oder Infektion einen abnorm hohen Surfactantverbrauch aufweisen, bleibt jedoch die Surfactantapplikation ohne Erfolg.

[0005] Perfluorkohlenstoffe (Perfluorcarbone, PFC) sind polyfluorierte Kohlenstoffe, d. h. Verbindungen, deren Kohlenstoffgerüst zumindest teilweise perfluoriert ist, aber auch weitere Halogensubstituenten enthalten kann wie etwa Brom. Es sind klare, chemisch völlig inerte Verbindungen, die in vielen technischen Gebieten bereits seit längerem eingesetzt wurden.

[0006] Auch in der Medizin wurden sie bereits vor ihrer Entdeckung als Surfactantersatz als Blutersatzmittel verwendet, da in ihnen Sauerstoff, Kohlendioxid und andere Gase sehr gut löslich sind und sie dadurch eine im Vergleich mit Blut eine zwei- bis dreifache Sauerstoff und CO₂-Kapazität aufweisen. Sie haben somit eine doppelte Wirkung, zum einen als surfactantähnliche Substanz und zum anderen als Transportmittel für Gase, insbesondere Sauerstoff und Kohlendioxid. Zusammen mit der durch die reduzierte Oberflächenspannung stark verbesserten Dehnbarkeit der Lunge (compliance) wird die Sauerstoffaufnahme und die CO₂-Elimination auch in einer schwer erkrankten Lunge möglich. Außerdem wird die endogene Surfactantproduktion durch Perfluorkohlenstoff induziert. Derzeit gibt es keine Hinweise auf eine toxische Wirkung kleinster resorbierter Mengen. Auch ein pathogener Einfluß auf das Lungengewebe konnte ausgeschlossen werden.

[0007] Seit einiger Zeit werden Perfluorkohlenstoffe auch zur Behandlung der Lunge und auf dem Gebiet der künstlichen Flüssigkeits-Beatmung eingesetzt.

[0008] WO 95/31191 offenbart ein Verfahren zur Atmungserleichterung eines Patienten, bei dem eine Perfluorkohlenstoff enthaltende Flüssigkeit in die Lunge eingefüllt wird, um dadurch dem Patienten die Atmung ohne Beatmungsgerät zu ermöglichen.

[0009] DE 197 19 280 C1 offenbart fluorierte Alkane der Formel $R_F(CF_2-CH_2)_nR_H$ und deren Verwendung als sauerstofftransportierendes Medium und Mittel zur Regenerierung der Lunge durch Lungenspülung.

[0010] EP 583 358 B1 beschreibt die Verwendung von flüssigen Fluorkohlenwasserstoffen als Medikamente zur partiellen Flüssigkeitsbeatmung (partial liquid ventilation, PLV). Dabei wird die Fluorkohlenwasserstoff-Flüssigkeit in einer Menge von 0,1% bis 50% Prozent der Gesamtlungenkapazität des Patienten verwendet.

[0011] Die Nachteile bei der vollständigen Flüssigkeitsbeatmung (total liquid ventilation, TLV; hierbei wird die Lunge mit einer Beatmungsflüssigkeit vollständig befüllt) bestehen vor allem darin, daß die dafür benötigten Vorrichtungen, nämlich spezielle Flüssigkeitsbeatmungsgeräte, sehr viel kostspieliger sind als Gasventilatoren. Die partielle Flüssigkeitsbeatmung (PLV), trägt diesen Problemen nur zum Teil Rechnung. Es kann zwar ein Gasbeatmungsgerät eingesetzt werden, da die Lungen nur teilweise mit Flüssigkeit gefüllt sind, aber es muß immer noch eine große Menge an Beatmungsflüssigkeit aufgewendet werden, und die Flüssigkeit verteilt sich aufgrund der Schwerkraft inhomogen in der Lunge, was insbesondere dann nachteilig ist, wenn die Flüssigkeit einen Surfactantersatz darstellen soll. Außerdem hat sich gezeigt, daß bei der partiellen Flüssigkeitsbeatmung im oberen Teil der Lunge, wo sich keine Flüssigkeit befindet, sich vermehrt geplatzte Lungenbläschen finden. Der Einfluss auf die Oxygenierung, die Ventilation und die Lungemechanik wurde in mehreren tierexperimentellen Untersuchungen an unterschiedlichen Modellen eines Lungenversagens untersucht (3, 4, 5, 6). Klinische Anwendungsbeobachtungen der PLV liegen für das ARDS (acute respiratory distress syndrome), das Mekoniumaspirations-Syndrom, angeborene Zwerchfellhernien und das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (RDS) vor (7, 8, 9). Die Durchführung der PLV erfordert äußerste Sorgfalt, da Einstellung der Respiratorparameter durch die mit Perfluorcarbon gefüllten Lungen, andere Auswirkungen haben als bei der Gasventilation (11, 12). Die Befüllung und das Aufrechterhalten des gewünschten Füllniveaus erfordert eine große Erfahrung. Die Unterbrechung der PLV führt zu einer sofortigen Verschlechterung des Gasaustausches. Untersuchungen mit unvollständigen Füllungen des FRC-Volumens hatten eine geringere

Wirksamkeit der PLV gezeigt (3). Durch diese erheblichen Nebeneffekte der PLV auf den Gasaustausch und die pulmonale Zirkulation ist der Einsatz der PLV nur begrenzt möglich. Um eine weitere Verbreitung des PAGE zu ermöglichen, müssen Techniken entwickelt werden, deren Anwendung weniger schwierig ist und die zudem ein geringeres Potenzial für schwere Nebenwirkungen aufweisen.

[0012] Herkömmliche Aerosolgeneratoren sind bereits hinreichend bekannt. Sie ermöglichen eine Aerosolbildung auf die verschiedenste Art und Weise (Einstoffdüse, Zerstäubung durch Zentrifugalkraft, Kondensation, Verdampfung, Dispersion, Ultraschall, Düsenvernebelung etc.). Die physikalischen Prinzipien der Aerosolbildung sind beispielsweise in K. Dimagel, Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Jahrgang 5, Nr. 1/1979, Seite 22 bis 27 beschrieben. Insbesondere werden dort die Zweistoffdüse (Düsenvernebler), der Ultraschallvernebler und der Treibgasvernebler erläutert. Bei Gottschalk et al. (Atemwegs- und Lungenkrankheiten, 1978, S. 378-380) ist ein Gerät zur Erzeugung von Elektroanoden offenbart (hergestellt von VEP Transformatoren- und Röntgenwerk "Hermann Matern", Dresden), welches Aerosol mit 4 bzw. 1 oder 0,1 kV (Ionenstrom 12 bzw. 3 oder 0,3 nA) aufladen kann. Weitere Vernebler sind in Montgomery et al. 1987, The Lancet, S. 480; Matthys, 1990, Lung S. 645-652) erläutert. Die herkömmliche Aerosoltherapie dient vor allem zur Verabreichung von Medikamenten im allgemeinen an nicht-beatmete Patienten. Man ist daher seit jeher bestrebt, Aerosolgeneratoren bereitzustellen, die möglichst klein und tragbar sind und die vom Patienten selbst bedient werden können. Die Aerosoltechnologie entwickelt sich daher zunehmend hin zu kleinen Dosier-Inhalatoren, bei denen jeweils einzelne Sprühdosierungen vom Patienten eingeatmet werden sollen, die jedoch nicht auf eine längere Beatmung ausgerichtet sind. Das wesentlichste Hindernis für methodische Verbesserungen ist nach Dimagel in Atemw.-Lungenkrh. Jahrgang 12, Nr. 5, 1986, Seite 212 bis 215, die starke Abhängigkeit der Aerosoldeposition von Faktoren, die nichts mit der Technik der Aerosolerzeugung zu tun haben, sondern vom Verhalten des Patienten und vom anatomischen und funktionellen Zustand seines Atemtrakts bestimmt werden.

[0013] Aerosole werden zwar bereits bei künstlich beatmeten Patienten verwendet, jedoch beschränkt sich ihr Einsatz bisher auf die Beimischung von Arzneimitteln zu einem Atemgas. Die Verabreichung von Medikamenten an beatmete Patienten durch Zufügen des Medikaments zum Atemgas ist mittlerweile eine Standard-Therapie, siehe z. B. Frankel et al. Critical Care Medicine, Band 15, Nr. 11, Seite 1051, 1987; Outwater et al., AJDC, Band 142, Seite 512. Dort wird eine SPAG (small-particle aerosol generator) Einheit außerhalb des Patienten an ein Beatmungsgerät angeschlossen, wobei das Aerosol des Arzneimittels über mehrere Ventile dem Beatmungsgas zugeführt werden kann. In der europäischen Patentanmeldung EP 908 178 A1, die sich wie die eingangs genannte EP 583 358 mit der partiellen Flüssigkeitsbeatmung unter Verwendung von Perfluorkohlenstoffen beschäftigt, ist zwar ein Aerosol am Fluorkohlenstoff mit einem Arzneimittel erwähnt, jedoch findet sich weder ein Hinweis auf die Verabreichung der Beatmungsflüssigkeit an sich, noch auf eine Vorrichtung, die dazu geeignet wäre.

[0014] Düsenvernebler und Ultraschallvernebler sind ebenfalls eingesetzt worden, jedoch wurde das Aerosol separat von Atemgas/Atemflüssigkeit verabreicht (Matthys, Lung (1990) Suppl.: 645-652; Montgomery et al., CHEST 65 (1995), Seite 774).

[0015] Die Verabreichung eines außerhalb und entfernt vom Patienten gebildeten Aerosols durch einen Endotrache-

altubus stellt ein wesentliches Hindernis für die Aerosoldisposition dar. Ein erheblicher Anteil der Aerosolpartikel geht durch den Wandkontakt mit dem Endotrachealtubus, dessen Innendurchmesser erheblich geringer ist als jener der natürlichen oberen Atemwege, verloren, d. h. die Aerosolpartikel werden in Flüssigkeit umgewandelt. Ein derartiges Abscheiden der größeren Partikel mag bei der Verabreichung von Medikamenten, bei denen eine möglichst feine Partikelgröße erwünscht ist, unter Umständen sogar vorteilhaft sein. Der Nachteil ist jedoch, daß die Wirksamkeit des Medikaments erheblich verringert wird.

[0016] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung einer Vorrichtung zur künstlichen Beatmung eines Patienten mit Hilfe eines Perfluorkohlenstoffs in Aerosolform, welche die Nachteile der Flüssigkeitsbeatmungsverfahren des Stands der Technik zumindest teilweise vermeidet.

[0017] Die Aufgabe wird gelöst durch eine Vorrichtung zur Beatmung eines Patienten durch Zufuhr eines Perfluorkohlenstoffs in die Lunge, wobei die Vorrichtung ein Beatmungsgerät, einen Aerosolgenerator und ein Schlauchsystem mit einem die Schläuche verbindenden, mit dem Patienten in Kontakt stehenden und einen Endotrachealtubus umfassenden Schlauchbereich aufweist, wobei die Vorrichtung dadurch gekennzeichnet ist, daß der Aerosolgenerator im in der Ein- und Ausatemungsphase gasführenden Schlauchbereich oder distal davon im Patienten angeordnet ist.

[0018] Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß eine künstliche Beatmung, bei der ein herkömmlicher Perfluorkohlenstoff in Form eines Aerosols eingesetzt wird, die Wirkung des Perfluorkohlenstoffs sowohl als Surfactant als auch als Gastransporter besser ausnutzt als bei einer herkömmlichen Flüssigbeatmung, insbesondere da die Wirkung des Perfluorkohlenstoffs im Gegensatz zur PLV über den Behandlungszeitraum hinaus anhält.

[0019] Eine Vorrichtung, die eine künstliche Beatmung unter Abgabe eines Aerosols von Perfluorkohlenstoff als Beatmungsmedium erlaubt, ist im Stand der Technik bisher nicht bekannt. Die erfindungsgemäße Vorrichtung ermöglicht somit eine neue Art der Beatmung mit Hilfe von Perfluorkohlenstoffen, wobei diese in Form eines Aerosols verabreicht werden.

[0020] Die erfindungsgemäße Vorrichtung erlaubt es, mit einer minimalen Menge an Perfluorkohlenstoff auszukommen und diese Menge auch sehr schnell gleichmäßig auf die gesamte Lungenoberfläche zu verteilen. Ein weiterer Vorteil ist, daß es nicht zu Flüssigkeitsansammlungen kommt und das Lungenvolumen nicht durch Flüssigkeitsauffüllung verkleinert wird. Die Beeinflussung des Patienten ist damit deutlich geringer und das Risiko, das bei einer veränderten Atemmechanik durch Flüssigkeit in der Lunge unausweichlich ist, reduziert. Darüber hinaus ist die erfindungsgemäße Vorrichtung einfach handhabbar.

[0021] Ein als Basis der erfindungsgemäßen Vorrichtung geeignetes Beatmungsgerät kann jedwedes Standardbeatmungsgerät sein, welches das Atemgas über einen Endotrachealtubus oder eine ähnliche Vorrichtung dem Patienten zuführt. Geeignet ist beispielsweise der Nelcor Infantstar 950 C.

[0022] In der Regel wird es sich beim in der erfindungsgemäßen Vorrichtung eingesetzten Beatmungsgerät um eines handeln, das ein Schlauchsystem aus mindestens zwei Beatmungsschläuchen aufweist. Durch einen dieser Schläuche wird Beatmungsgas zum Patienten geführt, durch den anderen vom Patienten weg. Üblicherweise werden beide Schläuche an einer bestimmten Stelle durch ein Y-Stück zusammengeführt. Das Y-Stück ist in der Regel über einen Tu-

buskonnektor mit dem Endotrachealtubus verbunden. Diese Steckverbindung (Tubuskonnektor) ist bei vielen Beatmungsgeräten vorgesehen, damit Endotrachealtuben verschiedenen Durchmessers an das Y-Stück angeschlossen werden können, je nachdem ob es sich bei dem Patienten um ein Tier, ein Kind oder einen Erwachsenen handelt. Der Schlauchbereich, durch den das Beatmungsmedium in beide Richtungen strömen kann, wird als Schlauchbereich bezeichnet, der in der Ein- und Ausatmungsphase gasführend ist. Die übrigen Schlauchbereiche sind nur entweder in der Einatmungsphase oder der Ausatmungsphase gasführend. Dieser in der Ein- und Ausatmungsphase gasführende Bereich umfaßt somit den Endotrachealtubus, falls vorhanden den Tubuskonnektor und den Fuß des Y-Stücks.

[0023] Der Aerosolgenerator ist so angeordnet, daß das Aerosol im in der Ein- und Ausatmungsphase gasführenden Schlauchbereich oder distal davon im Patienten gebildet wird. Bezogen auf das Ausführungsbeispiel der in Abb. 1 dargestellten erfindungsgemäßen Vorrichtung heißt das, daß der Aerosolgenerator so angeordnet ist, daß das Aerosol in dem mit "P" bezeichneten Bereich oder distal davon gebildet wird.

[0024] Vorzugsweise ist die Strecke, die das Aerosol in einem Schlauch oder Tubus bis zum Patienten zurücklegen muß, so kurz wie möglich. Besonders bevorzugt ist der Aerosolgenerator direkt im Endotrachealtubus angeordnet.

[0025] Vorzugsweise ist der Aerosolgenerator so angeordnet, daß das Aerosol im Inneren des Patienten gebildet wird, vorzugsweise im Bereich der Luftröhre (so daß eine Verteilung in die tiefen Atemwege gewährleistet wird) und noch stärker bevorzugt im Bereich der Lunge.

[0026] Der Aerosolgenerator kann auch distal vom Ende des Endotrachealtubus angeordnet sein, also über den Endotrachealtubus hinaus in den Patienten hineinragen. Bei dieser Ausführungsform wird jeglicher Kontakt des Aerosols mit Schlauchwandungen vermieden, so daß das Aerosol sich ungehindert in der Luftröhre oder den Bronchien oder Lunge (je nach Anordnung) verteilen kann.

[0027] Es ist auch möglich, mehrere Aerosolgeneratoren zu verwenden, z. B. je einen für jede Lunge.

[0028] Auf diese Weise kann man durch die Bildung des Aerosols im Körper des Patienten die Eigenschaften des Aerosols sehr gut steuern, wie etwa die Größe der Aerosolpartikel, die Tröpfchengrößenspektren, die Nebeldichten und Nebelmengen. Wenn ein Aerosol mittels einer Maske oder eines Mundstücks oder Schlauches appliziert wird, kann es geschehen, daß größere Mengen an aerosolisierter Substanz verschwendet werden. Wenn aber das Aerosol im Körper des Patienten gebildet wird, kann man durch die kleinere Entfernung, welche die Aerosoltröpfchen bis zur Lungenoberfläche zurückzulegen haben, die Größe, Verteilung und Menge besser kontrollieren. Man vermeidet dadurch eine Kondensation des Aerosols im Beatmungsschlauch und damit, daß die Menge des Aerosols, das dem Patienten zugeführt wird, reduziert wird.

[0029] Der erfindungsgemäße Aerosolgenerator ist eine Vorrichtung, an deren Ende das Aerosol austritt. Er kann aus einer Düse, einem Schlauch, einem Katheter oder einer ähnlichen Einrichtung bestehen.

[0030] Wird ein Katheter verwendet, so kann die Katheterspitze im Inneren des in der Ein- und Ausatmungsphase gasführenden Schlauchbereichs angeordnet sein, vorzugsweise im Endotrachealtubus. Besonders bevorzugt liegt die Katheterspitze am Ende des Endotrachealtubus, oder sie ragt etwas über ihn hinaus in den Patienten hinein.

[0031] Es ist auch möglich und für die vorliegende Erfindung bevorzugt, den Endotrachealtubus so auszugestalten, daß er selbst die Funktion eines Aerosolgenerators über-

nimmt. Beispielsweise können im den Wandungen des Endotrachealtubus Hohlräume, insbesondere Röhren, angeordnet sein, die Öffnungen entweder an der Innenwand des Endotrachealtubus oder in der Außenwand oder beides aufweisen. Diese Öffnungen können dann wie eine Düse fungieren, wobei das Aerosol an den Öffnungen gebildet wird.

[0032] Die Art der Erzeugung des Aerosols ist für die vorliegende Erfindung nicht ausschlaggebend und kann durch alle geeigneten Verfahren, wie etwa mittels Einstoffdüse, Zweistoffdüse, Zerstäubung durch Zentrifugalkraft, Kondensation, Verdampfung, Treibgas, Dispersion, Ultraschall, Düsenvernebelung etc. (siehe oben) erfolgen. Besonders bevorzugt ist die Ultraschall- und die Düsenvernebelung. Auch Kombinationen können unter Umständen vorteilhaft sein. Jede genannte Art der Aerosolerzeugung kann beliebig mit einem Katheter kombiniert werden.

[0033] Das Aerosol wird vorzugsweise durch Mischen des Perfluorkohlenstoffs mit einem geeigneten Beatmungsmedium erzeugt. Das Beatmungsmedium ist vorzugsweise ein Luft-Sauerstoff-Gemisch, es können aber auch weitere geeignete Gemische oder Luft oder Sauerstoff als solche verwendet werden.

[0034] Besonders bevorzugt weist die Vorrichtung als Aerosolgenerator einen Vernebelungs-Katheter auf. Ein geeigneter Katheter ist beispielsweise der Trudell-Vernebelungskatheter der Firma Trudell Medical Group.

[0035] Diese Technik besteht aus einem sehr kleinen Katheter (0,1 bis 2 mm Außendurchmesser, je nach Typ) und setzt eine Druckflüssigkeits/Druckgas-Vernebelungstechnik ein, um am äußersten Ende des Katheters ein Aerosol zu bilden. Er besteht aus einer einzigen Extrusion mit mehreren Gas- und Flüssigkeits-Kapillaren. Diese Kapillaren konvergieren und enden in winzigen Öffnungen am äußersten Ende des Katheters. Gas und Flüssigkeit strömen durch die jeweiligen Kapillaren und treten durch die Öffnungen aus. Der enge Kontakt zwischen dem Gas und der Flüssigkeit führen zu einer äußerst effizienten Vernebelung mit niedrigen Gasflußgeschwindigkeiten, die im Bereich von etwa 1 ml/min bis 0,05 l/min. Zum Betrieb dieses Systems kann jedes Gasgemisch mit einem Druck von über 50 psi verwendet werden. Für die vorliegenden Erfindung ist ein Sauerstoff-Luft-Gemisch besonders geeignet, es können aber auch andere herkömmliche und dem Fachmann bekannte Beatmungsgase verwendet werden. Auch die gemeinsam kontrollierte Zufuhr von Gas und Flüssigkeit in einer gesonderten Vorrichtung ist möglich. Die Flüssigkeit kann in Koordination mit der inspiratorischen Phase eines Ventilierers oder kontinuierlich per Spritze von Hand oder maschineller Zufuhr eingebracht werden. Der Katheter gibt über 95% des ursprünglichen Flüssigkeitsvolumens in die Lunge ab.

[0036] Die Partikelgröße der Aerosoltröpfchen kann im voraus eingestellt werden oder durch Regeln des Verhältnisses von Lösung/Flüssigkeit gewählt werden. Dies kann man auch dadurch erreichen, daß man einen geeigneten Kathetertyp auswählt. Dadurch können Aerosole mit mittleren Aerosolpartikeldurchmessern von etwa 5 µm und darüber erzielt werden, je nach gewünschten Output und Gasfluß.

[0037] Als Perfluorkohlenstoffe können alle bekannten Perfluorkohlenstoffe verwendet werden, die auch für die partielle Flüssigkeitsbeatmung geeignet sind. Unter Perfluorkohlenstoffen werden nicht toxische, vorzugsweise flüchtige, fluorierte Kohlenstoffverbindungen verstanden, die für einen Gasaustausch geeignet sind und die sich somit zur Beatmung von menschlichen oder tierischen Patienten eignen. Statt mit Fluor können sie auch mit anderen Halogenen substituiert sein. Insbesondere geeignet sind Perflubron (Perfluorocetyl bromid, PFOB, C₈F₁₇Br) der Firma Alliance, Perfluordecalin (C₁₀F₁₈) von F2-Chemicals GB, FC 77

($C_8F_{17}O$), FC 5080 (C_8F_{18}), FC 43 ($C_{12}F_5$), FC 3280, FC 3283 von 3M und das Gemisch RM 101 von Miteni. Hinsichtlich der Toxizität kommt es auf die Reinheit hinsichtlich später abspaltbarer Fluorradikale oder Fluorwasserstoff an. Weitere geeignete Perfluorkohlenstoffe sind in EP 908 178 A1 genannt.

[0038] Die Menge an Perfluorkohlenstoff in Aerosolform, die vorteilhafterweise eingesetzt wird, hängt von den Eigenschaften des jeweiligen Perfluorkohlenstoffs oder Perfluorkohlenstoffgemisches ab, insbesondere vom Dampfdruck und von der Viskosität. Es ist wichtig, daß die Lungenoberfläche vom Aerosol so erreicht wird, daß ein ausreichender Gasaustausch stattfinden kann und daß eine ausreichende Beschichtung der Lungenoberfläche mit Perfluorkohlenstoff erfolgt. Dabei sollte die Lungenoberfläche benetzt sein, größere Flüssigkeitsansammlungen sind jedoch nicht nötig und nicht erwünscht.

[0039] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines Aerosolgenerators zum Erzeugen eines Aerosols eines zur Beatmung eines Patienten geeigneten Perfluorkohlenstoffs in Kombination mit einer Beatmungsvorrichtung. Als Aerosolgenerator kann jeder der oben genannten Aerosolgeneratoren eingesetzt werden.

[0040] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Perfluorkohlenstoffen in Form von Aerosolen als Mittel zur künstlichen Beatmung eines Patienten. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, weisen die Anwendungen von Perfluorkohlenstoffen auf herkömmliche Art und Weise, nämlich in der TLV und PLV erhebliche Nachteile auf. Somit waren einige Indikationen mit den herkömmlichen Mitteln zur künstlichen Beatmung nur schwer behandelbar. Überraschenderweise ist eine Behandlung sehr viel wirksamer, wenn ein Aerosol eines Perfluorkohlenstoffs eingesetzt wird. Perfluorkohlenstoffe in Form von Aerosolen eignen sich somit als Mittel zur Behandlung von ARDS und RDS (Surfactant-Mangel), Lungenentzündungen und Lungenhypoplasien, die beispielsweise in einer Unreife der Lunge ihren Ursprung haben oder lokalisiert sind, beispielsweise bei Zwerchfellhernien.

[0041] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist daher auch ein Verfahren zur künstlichen Beatmung eines Patienten durch Zufuhr eines Perfluorkohlenstoffs in die Lunge, wobei man den Perfluorkohlenstoff in einem in der Ein- und Ausatmungsphase gasführenden, einen Endotrachealtubus umfassenden und mit dem Patienten in Kontakt stehenden Schlauchbereich in Aerosolform bringt und der Lunge zuführt.

[0042] Die folgenden Abbildungen und Beispiele sollen die Erfindung in einigen ihrer Ausführungsformen näher erläutern.

Abbildungen

[0043] Abb. 1 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung, bestehend aus einem herkömmlichen Beatmungsgerät (1), welches durch einen Endotrachealtubus (2) mit dem Patienten (4) verbunden ist und einem Aerosolgenerator (3). Mit dem Beatmungsgerät verbunden sind zwei Schläuche (5, 6), durch die Atemgas strömen kann. Dabei strömt Gas durch den einen Schlauch (5) immer in Richtung Patient (Einatmung), durch den anderen Schlauch (6) immer vom Patienten weg (Ausatmung). Die beiden Schläuche (5, 6) treffen an einem Y-Stück (7) zusammen und sind so durch einen Tubuskonnektor (8) mit dem Endotrachealtubus verbunden. Der mit P bezeichnete Schlauchbereich ist der in der Ein- und Ausatmungsphase gasführende Bereich. Der Aerosolgenerator ist so angeordnet, daß das Aerosol im Bereich P, der sowohl in der Ein- als auch der Ausatmungsphase gas-

führend ist, hier speziell am Ende des Endotrachealtubus, gebildet wird.

[0044] Abb. 2 zeigt einen Trudell-Katheter (9), der in einen Endotrachealtubus (22) eingeführt ist. Hierbei wird das Aerosol (10) erst an der Katheterspitze im Körper des Patienten gebildet.

[0045] Abb. 3 zeigt den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) als mean \pm SEM vor und nach der Induktion des Lungenversagens, während der Therapie mit Aerosol-PFC, FRC-PLV, LV-PLV, Kontrolle und während der Beobachtungsphase nach der Behandlung in Surfactant-depletierten neugeborenen Ferkeln.

[0046] Abb. 4 zeigt den $PaCO_2$ als mean \pm SEM vor und nach der Induktion des Lungenversagens, während der Therapie mit Aerosol-PFC, FRC-PLV, LV-PLV, Kontrolle und während der Beobachtungsphase nach der Behandlung in Surfactant-depletierten neugeborenen Ferkeln.

[0047] Abb. 5 zeigt die terminale Compliance C20/c als mean \pm SEM zur Bestimmung der terminalen dynamischen Compliance und Lungenüberdehnung. Hohe C20/c-Werte deuten auf eine hohe terminale dynamische Compliance und auf eine Reduktion der Lungenüberdehnung hin. Erhalten vor und nach der Induktion des Lungenversagens, während der Therapie mit Aerosol-PFC, FRC-PLV, LV-PLV, Kontrolle und während der Beobachtungsphase nach der Behandlung in Surfactant-depletierten neugeborenen Ferkeln.

[0048] Mit dieser Vorrichtung konnte ein Partikelgrößenspektrum von 5 bis 20 μm erreicht werden.

Beispiel 1

Anhaltende Verbesserung des Gasaustausches und der Lungenmechanik durch die Beatmung mit aerosolisiertem Perfluorcarbon.

[0049] Es wurde die Auswirkung von aerosolisiertem Perfluorcarbon auf die Oxygenierung, die Ventilation und die Lungenmechanik an Surfactant depletierten Ferkeln mit konsekutivem ARDS untersucht. Derzeit ist keine Untersuchung bekannt, die die Anwendung von aerosolisiertem PFC beschrieben hat. Erfolgreich behandelt wurde mit FC77 (siehe unten), Perfluorooctylbromid ($C_8F_{17}Br$), FC43 und Perfluordecalin (Ergebnisse nicht gezeigt).

Material und Methoden

[0050] Die Studie wurde von der zuständigen Tierschutzbehörde genehmigt. Zwanzig neugeborene Ferkel mit einem Körpergewicht zwischen 3,5 und 4,3 kg, die maximal zehn Tage alt waren wurden direkt für den Versuch ausgewählt. In Sedierung mit Azaperon (1 mg/kgKG) und Dormicum® (Midazolam 0,5 mg/kgKG) i. m. wurde eine periphere Venenverweilkannüle gelegt. Die Narkose wurde mit einer Bolusinjektion von 5 mg/kg Ketanest S® (Ketamin), 1,0 mg/kg Dormicum® und 2,5 $\mu g/kg$ Fentanyl eingeleitet, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 1,5 mg/kg/h Midazolam, 0,01 mg/kg/h Fentanyl, and 15 mg/kg/h Ketamin S. Die Tiere wurde tracheotomiert und ein Endotrachealtubus (Mallinckrodt®, I.D. 4,0 mm) wurde mit seinem distalen Ende 3,5 cm oberhalb der Trachealbifurkation plaziert.

[0051] Der endotracheale Druck wurde durch einen 5 Ch Katheder 10 mm oberhalb der Bifurkation gemessen. Die Lage beider wurde durch starre Bronchoskopie überprüft. Nach dem Einführen des Endotrachealtubus wurde die maschinelle Beatmung begonnen. Die Tiere wurden mit 0,2 mg/kgKG Norcuron® (Vecuronium) relaxiert, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,2 mg/kgKG/h Vecuronium. Zusätzlich wurde eine Repetitivdosis Fentanyl

von 5 µg/kg KG i. v. injiziert. Eine 4,5 Ch Schleuse (Cook®, Deutschland) wurde operativ in die rechte Vena jugularis interna gelegt. Durch diese wurde ein 4 Ch Thermomodulationskatheter (Arrow®, Erding, Deutschland) zur Messung des pulmonalarteriellen Druckes und des Herzzeitvolumens eingeführt. In die rechte Arteria femoralis wurde eine 20 Gage Kanüle (Arrow®) operativ eingeführt und ein Paratrend-7 Fluoreszenzsensor zur online Messung der Blutgase eingeführt. Die arterielle Blutgasanalyse wurde während der Therapie in Abständen von 15 Minuten, in der Beobachtungsphase in Intervallen von dreißig Minuten durchgeführt. (ABL 330, Radiometer Copenhagen, Dänemark). Die Atemvolumina wurden mit einem Hitzdrahtanemometer (MIM® GmbH, Krugzell) gemessen und mit dem Neonatal-Atemmonitor Florian® NRM-200 (MIM®) dargestellt. Zur Identifikation der Lungenüberdehnung wurde die C20/c (20% terminale dyn. Compliance/dyn. Compliance) (18) gemessen. Die konventionelle Beatmung (Intermittent mandatory ventilation, IMV) wurde mit dem Neugeborenen Beatmungsgerät Infant Star 950 (Mallinckrodt, Hennef, Deutschland) durchgeführt. Das Atemgas wurde auf 39° erwärmt und angefeuchtet. (MR 700, Fischer & Paykel, Welzheim, Germany). Die Atemfrequenz betrug 50 Atemzüge/min. ein Spitzendruck (PIP) von 32 cm H₂O und ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) von 8 cm H₂O wurden eingestellt.

[0052] Durch repetitive bronchoalveoläre Lavagen mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) mit einem Lavagevolumen von jeweils 30 ml/kg wurde ein Lungenversagen induziert. Als Erfolgskriterium für eine ausreichende Lungenschädigung wurde ein PaO₂ von unter 80 mm Hg für die Dauer einer Stunde gefordert. Die Tiere wurden nach vollständig induziertem Lungenversagen zu einer der folgenden Behandlungsgruppen randomisiert:

1. Aerosol-PFC, 2. FRC-PLV, 3. low-volume (LV)-PLV, 4. Kontrolle (IMV). Die Beatmungseinstellungen wurden nicht verändert, um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu sichern. Die Aerosol-PFC erhielt 10 ml/kg/h FC77® (C₈F₁₈ and C₈F₁₆O, Dichte 1,78 g/cm³, 3M®, Neuss, Germany) (20,31) durch einen Aerosolkatheter (Sauerstoffaersolgenerator, Trudell Medical Inc.™ Toronto, Canada), (Partikeldurchmesser 5–8 µm). Der Katheter besteht aus gebündelten Kapillaren, die Gas und Flüssigkeit bis zur Spitze des Katheters führen und dort durch konvergenten Verlauf ein Aerosol bilden. Eine höchst effektive Vernebelung konnte mit einem Gasfluss von 0,05 Litern Sauerstoff/min erzielt werden. Die LV-PLV Gruppe erhielt 10 ml/kg/h FC77® in flüssiger Form endotracheal. Die Lungen der FRC-PLV Gruppe wurden mit 30 ml/kg FC77® gefüllt über einen Zeitraum von 30 Minuten, gefolgt von einer Substitutionsgabe von 20 ml/kg/min. um den Evaporationsverlust zu kompensieren. Die Kontrollgruppe wurde mit IMV beatmet. Nach zwei Stunden wurde die spezielle Beatmung beendet und über die Dauer von sechs Stunden unter IMV-Beatmung kontrolliert.

Datenanalyse und Statistik

[0053] Werte als mean ± SEM. Nach dem die Daten auf das Vorliegen einer gaussischen Verteilung untersucht worden waren wurde das Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen mit dem two-way ANOVA überprüft. Im Falle eines signifikanten Unterschiedes wurde der Bonferroni post-hoc Test zusätzlich angewendet. Als signifikant gewertet wurde ein p-Wert unter 0,05.

Ergebnisse

Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO₂)

[0054] Die Behandlung mit aerosolisiertem Perfluorocarbon erhöhte den PaO₂ signifikant im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe (p < 0.001) und zur LV-PLV Gruppe (p < 0.001). Der Anstieg des in PaO₂ war bei den Aerosol-PFC behandelten Tieren flacher als in der FRC-PLV Gruppe (Abb. 3). Nach der Beendigung der PFC-Therapie, bestand eine anhaltende Erhöhung des PaO₂ in der Aerosol-PFC Gruppe, jedoch nicht in der FRC-PLV Gruppe. Sechs Stunden nach dem Ende der Therapie hatten die Aerosol-PFC behandelten Ferkel signifikant höhere PaO₂ Werte als alle anderen Gruppen. (p < 0.01): Aerosol-PFC: 406.4 ± 26.9 mm Hg, FRC-PLV: 217.3 ± 50.5 mm Hg, LV-PLV: 96.3 ± 18.9 mm Hg, Kontrollgruppe: 67.6 ± 8.4 mm Hg; p < 0.001.

Oxygenation index

[0055] Der Oxygenation index (OI) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$([MAP \text{ (cmH}_2\text{O)} \times FiO_2/PaO_2 \text{ (mmHg)}]) \times 100 \quad (16).$$

[0056] Der OI steigt bei erhöhtem mittlerem Atemwegsdruck (MAP) und erhöhter inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (FiO₂), der OI fällt mit steigendem PaO₂. Umgekehrt proportional zum Anstieg des PaO₂, fiel der OI 29.9 ± 3.4 auf 17.1 ± 3.8 während der ersten 30 Minuten der Aerosol-PFC Therapie. Der Abfall des OI in den ersten 30 Minuten war in der FRC-PLV Gruppe deutlich rascher und stärker (von 31.3 ± 1.5 to 5.1 ± 0.6), aber nach zwei Stunden Behandlung war der OI beider Gruppen, Aerosol-PFC und FRC-PLV signifikant niedriger als in der LV-PLV und der Kontrollgruppe (p < 0.001). Die Erhöhung des OI durch die Aerosol-PFC Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe bestand sechs Stunden nach dem Ende der Therapie unverändert (p < 0.001). Bei der FRC-PLV Gruppe hingegen zeigte sich eine rapide Verschlechterung des OI nach der Beendigung der PFC Instillation, mit einem Anstieg des OI von 7.7 ± 2.5 auf 21.2 ± 13.3 innerhalb von 15 Minuten (Tabelle 1).

Kohlendioxid Elimination

[0057] Sechzig Minuten nach Therapiebeginn war die Aerosol-PFC Behandlung mit signifikant niedrigeren PaCO₂ Werten assoziiert als die Tiere der Kontrollgruppe (p < 0.01) und diejenigen die mit LV-PLV behandelt wurden (p < 0.01) (Abb. 4). Dieser Effekt bestand anhaltend über sechs Stunden nach Beendigung der Aerosoltherapie (p < 0.01). Nach dreißig Minuten Behandlung mit FRC-PLV war der PaCO₂ dieser Gruppe signifikant niedriger als jener der Kontroll- und der LV-PLV Gruppe (p < 0.01). Acht Stunden nach dem Beginn der Perfluorcarbonbehandlung bestand nur ein statistisch nicht signifikanter Unterschied des PaCO₂ der Aerosol-PFC und der FRC-PLV Gruppe (24.2 ± 1.7 mm Hg vs. 35.9 ± 2.8 mm Hg). Der niedrigste PaCO₂ wurde in der Aerosol-PFC Gruppe gemessen: 24.2 ± 1.7 mm Hg, FRC-PLV: 35.9 ± 2.8 mm Hg, LV-PLV: 56.7 ± 12.4 mm Hg, Kontrollgruppe: 60.6 ± 5.1 mm Hg; p < 0.01.

Ventilatory efficacy index

[0058] Um die Ventilation unabhängig von den verwendeten Beatmungsparametern zu beschreiben wurde der "venti-

latory efficacy index" (VEI) berechnet:

$(3800/(\text{PIP}-\text{PEEP}(\text{cmH}_2\text{O})) \times \text{respiratory frequency (cpm)} \times \text{PaCO}_2)$ (17).

[0059] Der VEI in der Aerosol-PFC behandelten Gruppe war sechzig Minuten nach Therapiebeginn signifikant höher als in der Kontrollgruppe 10.11 ± 0.011 vs. 0.071 ± 0.011 ; $p < 0.05$). Der rascheste Anstieg des ventilatory efficacy index wurde bei der FRC-PLV Gruppe beobachtet. Nach drei-
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

Lungenfunktion

[0060] Innerhalb von 15 Minuten verbesserte sich die dynamische Compliance in der Aerosol-PFC and FRC-PLV Gruppe. High C20/c Werte weisen auf eine hohe terminale dynamische Compliance und auf eine Reduktion der Lungenüberdehnung hin (17). Nach 120 Minuten Aerosol-PFC Behandlung war die C20/c signifikant ($p < 0.01$) höher als in der Kontroll- und der LV-PLV Gruppe (Abb. 5). Obwohl die FRC-PLV Gruppe nach zwei Stunden Behandlung signifikant höhere C20/c Werte aufwies als die Kontroll- und die LV-PLV Gruppe ($p < 0.001$), endete dieser positive Effekt sofort nach dem Ende der Therapie. In der folgenden Beobachtungsperiode bestand kein signifikanter Unterschied mehr zur Kontrollgruppe. Hingegen bestand eine anhaltende Erhöhung der C20/c in der Aerosol-PFC Gruppe post Therapie um das Doppelte der Werte, die in der Kontroll- und in der LV-PLV Gruppe gemessen wurden ($p < 0.01$) und die C20/c Werte der Aerosol-PFC Gruppe waren signifikant höher als in der FRC-PLV Gruppe ($p < 0.001$). Die Terminale Compliance, C20/c war am höchsten in der Aerosol-PFC Gruppe. $p < 0.001$.

Kreislaufparameter

[0061] Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Herzzeitvolumens, des zentralen Venendruckes und der Körpertemperatur zwischen den Gruppen.

Sicherheitsmessungen

[0062] Das Fehlen eines Airleaks und die Position des Thermodilutionskatheters wurde mit Röntgendurchleuchtung kontrolliert. Der endotracheale Druck war bei allen Gruppen identisch. Während der Beobachtungsphase trat ein Spannungspneumothorax bei einem Tier der LV-PLV Gruppe auf.

[0063] Die Beatmung mit aerosolisiertem Perfluorcarbon verbesserte den pulmonalen Gasaustausch und die Lungenmechanik so stark wie Partial Liquid Ventilation und der Effekt hielt länger an.

[0064] Die Untersuchung der Lungenproben auf das Vorliegen einer beatmungstraumatischen Entzündungsreaktion hat ergeben, dass die Beatmung mit Aerosol-PFC und mit FRC-PLV zu einer signifikant niedrigeren Interleukin 1 β und Interleukin 8 Genexpression führt als die Beatmung mit LV-PLV oder mit konventioneller Beatmung (K. von der Hardt, M. Kandler et al., zur Veröffentlichung eingereicht).
Ursächlich könnte die Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches ohne die druckinduzierte alveoläre Überdehnung sein. Das reduzierte Baro- und Volutrauma mit ver-

minderten Scherkräfte führt zu einer Reduktion der Entzündungskaskade des ARDS und dadurch zu einer Verminderung des selbstperpetuierenden Krankheitsprozesses (26, 27, 28, 29, 30).

5 [0065] Zusammenfassend zeigt die vorliegende Untersuchung, dass die Behandlung mit aerosolisiertem Perfluorcarbon eine neue, effiziente, sichere und leicht handhabbare Methode der Perfluorcarbonapplikation zur Beatmung darstellt.

Tabelle 1

Oxygenation Index (OI) und Ventilatory Efficacy Index (VEI)

		Aerosol-PFC	FRC-PLV	LV-PLV	Kontrolle
OI	vor Therapie	29.8 \pm 3.4	31.3 \pm 1.4	32.2 \pm 1.7	33.6 \pm 4.4
	1h Therapie	8.3 \pm 1.2 ***†††	4.7 \pm 0.3 ††	26.7 \pm 3.2	25.5 \pm 4.5
	2h Therapie	5.4 \pm 0.4 ***†††††	21.2 \pm 13.3	26.7 \pm 4.8	26.7 \pm 5.3
	6h post Therapie	4.4 \pm 0.3 ***†	11.3 \pm 3.5	20.1 \pm 4.7	27.7 \pm 3.1
VEI	vor Therapie	0.08 \pm 0.003	0.08 \pm 0.01	0.07 \pm 0.006	0.08 \pm 0.01
	1h Therapie	0.11 \pm 0.01 ***	0.16 \pm 0.01 ***†††††	0.07 \pm 0.09	0.07 \pm 0.01
	2h Therapie	0.13 \pm 0.01 ***	0.16 \pm 0.008 ***†††††	0.07 \pm 0.01	0.06 \pm 0.008
	6h post Therapie	0.13 \pm 0.01 ***††	0.09 \pm 0.006	0.06 \pm 0.01	0.05 \pm 0.004

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ vs. Kontrolle

††† $p < 0.001$, †† $p < 0.01$, † $p < 0.05$ vs. LV-PLV

†††† $p < 0.001$, †† $p < 0.01$, † $p < 0.05$ vs. FRC-PLV

Literatur

1. Fuhrmann, B. P., P. R. Paczan, and M. DeFrancis. 1991. Perfluorcarbon associated gas exchange. Crit. Care Med. 19: 712-722.
2. Greespan J. S., M. R. Wolfson, S. D. Rubenstein, and T. H. Shaffer. 1990. Liquid ventilation of human preterm neonates. J. Pediatr. 117: 106-111.
3. Greespan J. S., M. R. Wolfson, S. D. Rubenstein, N. E. Antunes, P. Kechner, and T. H. Shaffer. 1995. Partial liquid ventilation trials: management implications of serial pulmonary mechanics. Pediatr. Res. 37: 207A.
4. Kirmse M., Y. Fujino, D. Hess, and R. M. Kacmarek. 1998. Positive endexpiratory pressure improves gas exchange and pulmonary mechanics during partial liquid ventilation. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 158: 1550-1565.
5. Papo M. C., P. R. Paczan, B. P. Fuhrman, D. M. Steinhorn, L. J. Hernan, C. L. Leach, B. A. Holm, J. E. Fisher, and B. A. Kahn. 1996. Perfluorcarbon-associated gas exchange improves oxygenation, lung mechanics, and survival in a model of adult respiratory distress syndrome. Crit. Care Med. 24 (3): 466-474.
6. Parent A. C., M. C. Overbeck, and R. B. Hirschl. 1997. Oxygen dynamics during partial liquid ventilation in a sheep model of severe respiratory failure. Surgery 121 (3): 320-327.
7. Leach C. L., J. S. Greespan, S. D. Rubenstein, T. H. Shaffer, M. R. Wolfson, and J. C. Jackson. 1996. Partial liquid ventilation with perflubron in infants with severe respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 335 (11) 761-767.
8. Pranikow T., P. G. Gauger, and R. B. Hirschl. 1996. Partial liquid ventilation in newborn patients with congenital diaphragmatic hernia. J. Pediatr. Surg. 31 (5): 613-614.
9. Wilcox D. T., P. L. Glick, H. L. Karamanoukian, F. C. Morin, B. P. Fuhrmann, and C. L. Leach. 1997. Partial liquid ventilation and nitric oxide in congenital diaphragmatic hernia. J. Pediatr. Surg. 32(4): 1211-1215.
10. Shaffer T. H., N. Tran, V. K. Bhutani, and E. Sivieri.

1993. Cardiopulmonary function in very preterm lambs during liquid ventilation. *Pediatr. Res.* 17: 640-644.
11. Tütüncü A. S., S. Faithfull, and B. Lachmann. 1993. A comparison of ventilatory support with intratracheal perfluorocarbon administration and conventional mechanical ventilation in animals with acute respiratory failure. *Am. Rev. Resp. Dis.* 144: 745-792.
12. Merz U., M. Kellinghaus, M. Hausler, N. Pakrawan, B. Klosterhalfen, and H. Hörnchen. 2000. Partial liquid ventilation with surfactant: effects on gas exchange and lung pathology in surfactant depleted piglets. *Intensive Care Med.* 26 (1): 109-116.
13. Olschewski H., H. A. Ghofrani, T. Schmehl, J. Winkler, H. Wilkens, M. M. Hoper, J. Behr, F. X. Kleber, and W. Seeger. 2000. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann. Intern. Med.* 21; 132(6): 435-443.
14. Lutz C., D. Carney, C. Finck, A. Picone, L. A. Gatto, A. Paskanik, E. Langenback, and G. Nieman. 1998. Aerosolized surfactant improves pulmonary function in endotoxin-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158(3): 840-845.
15. Bartlett R. H., J. Toomasian, D. Roloff, A. B. Gazzaniga, H. G. Corvin, R. Rucker. 1986. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in neonatal respiratory failure. *Annals of Surgery* 204: 236-245
16. Notter R. H., E. A. Egan, M. S. Kwong. 1985. Lung surfactant replacement in premature lambs with extracted lipids from bovine lung lavage: effects of dose, dispersion technique and gestational age. *Pediatr Res* 19: 569-577
17. Fisher JB, M. C. Mammel, J. M. Coleman, D. R. Bing, S. J. Boros. 1988. Identifying lung overdistension during mechanical ventilation by using volume pressure 100 ps. *Pediatr Pulmonol* 5 (1): 10-14
18. Wolfson M. R., N. E. Kechner, R. F. Roache, J.-P. DeChadarevian, H. E. Friss, S. D. Rubenstein, T. H. Shaffer. 1998. Perfluorochemical rescue after surfactant treatment: effect of perflubron dose and ventilatory frequency. *J Appl Physiol* 84(2): 624-640
19. Lachmann B., B. Robertson, and J. Vogel. 1980. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anesth. Scand.* 24: 231-236.
20. Hirschl R. B., R. Tooley, A. Parent, K. Johnson, and R. H. Bartlett. 1996. Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 24 (6): 1001-1004.
21. Houmes R. J. M., S. J. C. Verbrugge, E. R. Hendrik, and B. Lachmann. 1995. Hemodynamic effects of partial liquid ventilation with perfluorocarbon in acute lung injury. *Intensive Care Med.* 21: 966-972.
22. Marraro G., M. Bonati, A. Ferrari, M. M. Barzaghi, C. Pagni, A. Bortolotti, A. Galbiati, M. Luchetti, and A. Corce. 1998. Perfluorocarbon broncho-alveolar lavage and liquid ventilation versus saline broncho-alveolar lavage in adult guinea pig experimental model of meconium inhalation. *Intensive Care Med.* 24: 501-8.
23. Bleyl J. U., M. Ragaller, U. Tscho, M. Regner, M. Kan-zow, M. Hubler, S. Rasche, and M. Albrecht. 1999. Vaporized perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 91 (2): 462-469.
24. Tooley R., R. B. Hirschl, A. Parent, and R. H. Bartlett. 1996. Total liquid ventilation with perfluorocarbons increases pulmonary endexpiratory volume and compliance in the setting of lung atelectasis. *Crit. Care Med.* 24 (2): 264-273.
25. Quintel M., M. Heine, R. B. Hirschl, R. Tifmanns, and V. Wessendorf. 1998. Effects of partial liquid ventilation on lung injury in a model of acute respiratory failure: a histologic and morphometric analysis. *Crit. Care Med.* 26: 833-843.
26. Rotta A. T., B. Gunnarson, L. J. Hernan, B. P. Fuhrman, and D. M. Steinhorn. 1999. Partial liquid ventilation influences pulmonary histopathology in an animal model of acute lung injury. *J. Crit. Care* 14: 84-92.
27. Groneck P., and C. P. Speer. 1997. Pulmonary inflammation in the pathogenesis of broncho-pulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol. Suppl.* 16: 29-30.
28. Croce M. A., T. C. Fabian, J. H. Patton Jr., S. M. Melton, M. Moore, and L. L. Trentham. 1998. Partial liquid ventilation decreases the inflammatory response in the alveolar environment of trauma patients. *J. Trauma* 45: 273-80.
29. Brunch L. A., A. Flint, and R. B. Hirschl. 1997. Pulmonary pathology of patients treated with partial liquid ventilation. *Mod. Pathol.* 10(5): 463-464.
30. Demirakca S., J. Dötsch, C. Knothe, J. Maagsam, H. L. Reiter, J. Bauer, and P. G. Kuehl. 1996. Inhaled nitric oxide in neonatal and pediatric acute respiratory distress syndrome: dose response, prolonged inhalation and weaning. *Crit. Care Med.* 24: 1913-1919.
31. Shaffer T. H., J. S. Greenspan, M. R. Wolfson. 1995. Liquid ventilation. Therapies for neonatal respiratory failure. A physiologic approach. Eds. Bayton, Carlo, Jabe. Cambridge univ. press: 279-301
32. MacIntyre N., S. Andjuval, G. Baran, 1996. Aerosol deposition from an Intra-Airway Aerosol. *The European Respiratory Journal: Volume 9, Supplement 23, P0396.*

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Beatmung eines Patienten durch Zufuhr eines Perfluorkohlenstoffs in die Lunge, wobei die Vorrichtung ein Beatmungsgerät, einen Aerosolgenerator und ein Schlauchsystem mit einem die Schläuche verbindenden, mit dem Patienten in Kontakt stehenden, in der Ein- und Ausatmungsphase gasführenden und einen Endotrachealtubus umfassenden Schlauchbereich aufweist, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Aerosolgenerator im in der Ein- und Ausatmungsphase gasführenden Schlauchbereich oder distal davon im Patienten angeordnet ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Aerosolgenerator im Endotrachealtubus oder distal davon im Patienten angeordnet ist.
3. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Wandung des Endotrachealtubus Hohlräume angeordnet sind, die Öffnungen zur Innen- und/oder Außenwand des Tubus aufweisen, und das Aerosol an diesen Öffnungen gebildet wird.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Aerosolgenerator einen Katheter aufweist.
5. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Aerosolgenerator zur Aerosolbildung durch Düsenvernebelung, Zerstäubung durch Zentrifugalkraft, Kondensation, Verdampfung, Treibgas, Dispersion oder Ultraschall geeignet ist.
6. Verwendung eines Aerosolgenerators zum Erzeugen eines Aerosols eines zur Beatmung eines Patienten geeigneten Perfluorkohlenstoffs in Kombination mit einer Beatmungsvorrichtung.
7. Verwendung von Perfluorkohlenstoffen in Form von Aerosolen zur künstlichen Beatmung eines Patienten.

8. Verwendung von Perfluorkohlenstoffen in Form von Aerosolen zur Behandlung von ARDS oder RDS.
9. Verwendung von Perfluorkohlenstoffen in Form von Aerosolen zur Behandlung von Lungenhypoplasie.
10. Verwendung von Perfluorkohlenstoffen in Form von Aerosolen zur Behandlung von Lungenentzündungen.
11. Verfahren zur künstlichen Beatmung eines Patienten durch Zufuhr eines Perfluorkohlenstoffs in die Lunge, dadurch gekennzeichnet, daß man den Perfluorkohlenstoff in einem in der Ein- und Ausatmungsphase gasführenden, einen Endotrachealtubus umfassenden und mit dem Patienten in Kontakt stehenden Schlauchbereich in Aerosolform bringt und der Lunge zuführt.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

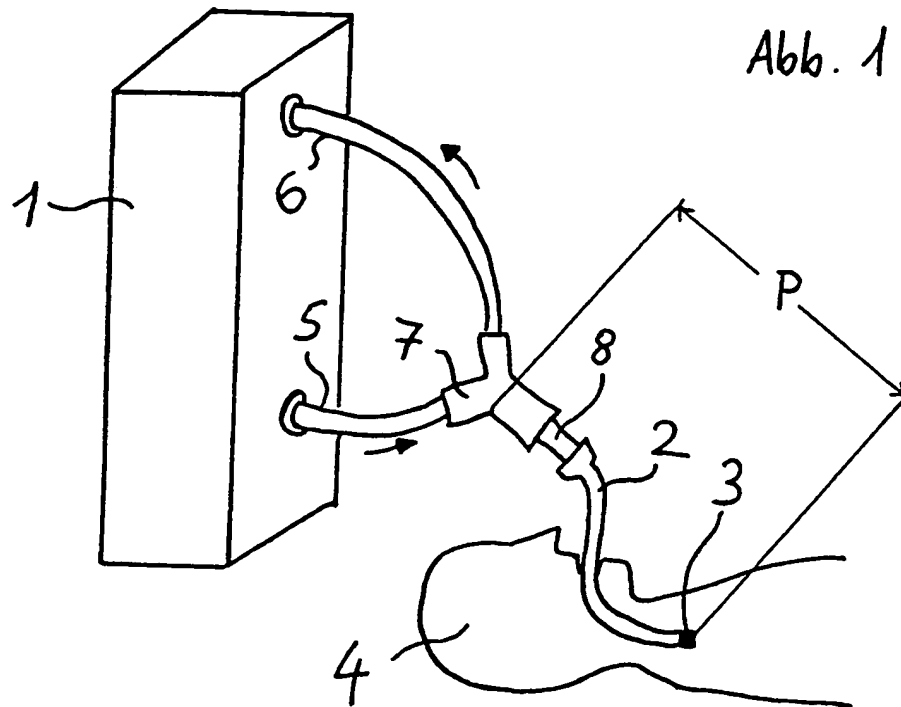


Abb. 2

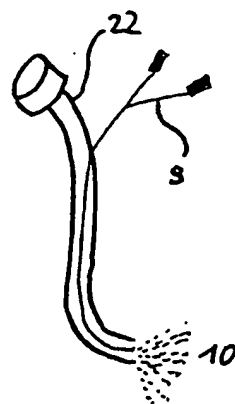


Abb. 3

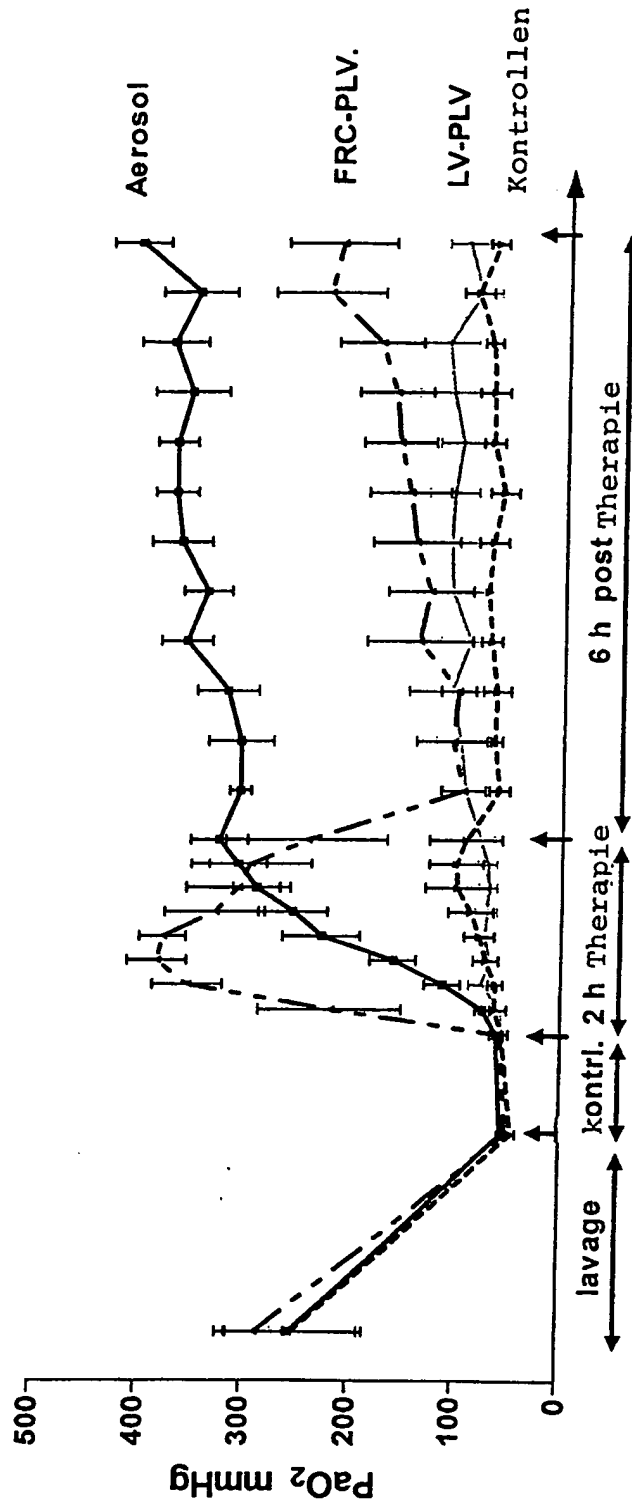


Abb. 4

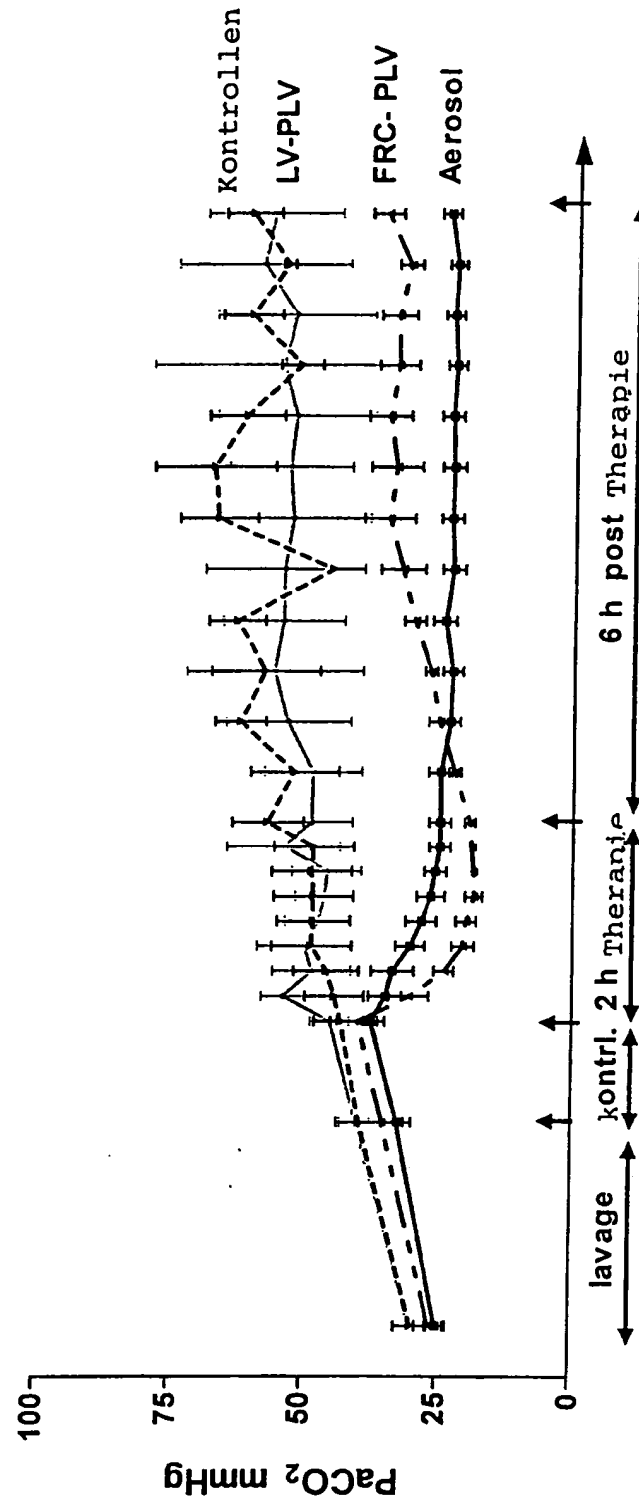


Abb. 5

